

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年11月30日 (30.11.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/126635 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 211/45 (2006.01) C07C 275/32 (2006.01)
C07C 233/25 (2006.01) C07D 295/02 (2006.01)

内 Ibaraki (JP). 内藤 俊彦 (NAITO, Toshihiko) [JP/JP];
〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2006/310450

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiki et al.);
〒1040061 東京都中央区銀座一丁目10番6号銀座ファーストビル創英國際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日:

2006年5月25日 (25.05.2006)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2005-151697 2005年5月25日 (25.05.2005) JP
PCT/JP2005/023166
2005年12月16日 (16.12.2005) JP

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

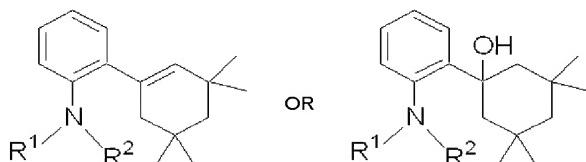
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 永井 光雄 (NAGAI, Mitsuo) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 奈良 一誠 (NARA, Kazumasa) [JP/JP]; 〒3140255 茨城県神栖市砂山22番地エーザイ株式会社鹿島事業所内 Ibaraki (JP). 若杉 和紀 (WAKASUGI, Kazunori) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3エーザイ株式会社筑波研究所

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: INTERMEDIATE IN PRODUCTION OF [2-(3,3,5,5-TETRAMETHYLCYCLOHEXYL)PHENYL]PIPERAZINE COMPOUND

(54) 発明の名称: [2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン化合物の製造中間体



diseases (particularly ulcerative colitis or Crohn's disease), irritable bowel syndrome, rheumatoid arthritis, psoriasis, multiple sclerosis, asthma and atopic dermatitis. [Chemical formulae] wherein R¹ and R² independently represent a hydrogen atom or an amino-protecting group for an amino group, or R¹ and R² may together form a pyrrole ring which may have a substituent.

(57) Abstract: A compound represented by the general formula below or a salt thereof is a useful intermediate in the production of a [2-(3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)phenyl]piperazine compound that has excellent cell adhesion inhibitory effect and cell invasion inhibitory effect and therefore is useful as a therapeutic or prophylactic agent for various inflammatory diseases and autoimmune diseases induced by the adhesion and invasion of leukocytes, such as inflammatory bowel

/統葉有/

WO 2006/126635 A1



(57) 要約:

下記一般式で表される化合物もしくはその塩は、炎症性腸疾患(特に潰瘍性大腸炎もしくはクローン病)、過敏性腸症候群、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息、アトピー性皮膚炎などの白血球の接着および浸潤に起因する種々の炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療または予防剤として有用な優れた細胞接着抑制作用および細胞浸潤抑制作用を有する[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン化合物の有用な製造中間体である。



(式中、R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素原子またはアミノ基の保護基を意味し、またはR¹とR²が一緒になって、置換基を有していてもよいピロール環を形成してもよい。)

明 細 書

[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン化合物の製造中間体

技術分野

[0001] [2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン化合物には、細胞接着抑制作用または細胞浸潤抑制作用を有するものが存在するが、本発明は、この[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン化合物またはその薬理学的に許容される塩の製造のための有用な製造中間体に関する。

背景技術

[0002] 炎症反応においては、好中球やリンパ球などに代表される白血球の浸潤像が炎症部位に認められる。

白血球の浸潤とは、好中球やリンパ球等の白血球が、サイトカイン、ケモカイン、リビッド及び補体等によって惹起され活性化することにより、IL-1やTNF α などのサイトカインにより活性化した血管内皮細胞とローリング(rolling)またはテターリング(tethering)と呼ばれる相互作用により、血管内皮細胞と接着(adhesion)した後、血管外及び周辺組織に遊走することである。

[0003] 以下に記すように、様々な炎症性疾患および自己免疫疾患と白血球の接着または浸潤との関連性が報告されている。これらのことからも細胞接着抑制または細胞浸潤抑制作用を有する化合物がそれらの治療または予防剤となりうることが期待できる。

(1) 炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病など)の治療または予防剤(非特許文献1, 2, 3参照)

(2) 過敏性腸症候群の治療または予防剤(非特許文献4参照)

[0004] 非特許文献1:Inflammatory Bowel Disease (N. Engl. J. Med., 347: 417-429 (2002))
非特許文献2:Natalizumab for active Crohn's disease (N. Engl. J. Med., 348: 24-32 (2003))

非特許文献3:潰瘍性大腸炎の活動期における顆粒球吸着療法(日本アフェレシス学会雑誌 18:117-131(1999))

非特許文献4:A role for inflammation in irritable bowel syndrome (Gut., 51: i41–i44 (2002))

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] [2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン化合物は、炎症性腸疾患(特に潰瘍性大腸炎もしくはクローン病)、過敏性腸症候群、リウマチ関節炎、乾癬、多発性硬化症、喘息、アトピー性皮膚炎などの白血球の接着および浸潤に起因する種々の炎症性疾患および自己免疫疾患の治療または予防剤として有用な優れた細胞接着抑制作用および細胞浸潤抑制作用を有する新規化合物であるが、本発明は、工業的な大量合成に適した[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン化合物の製造のための製造中間体を提供することにある。

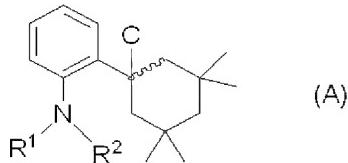
課題を解決するための手段

[0006] 医薬として有用な化合物の工業的な製造法が求められるが、本発明者らは鋭意研究を行った結果、(1)カラムクロマトグラフィーによる精製を使用しない、(2)爆発性を有する製造中間体を使用しない(3)ハロゲン系の溶媒を使用しない、(4)比較的安価な原料を使用しているなど、工業的な大量合成に適した[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン化合物の製造方法及びその製造中間体を見出し、本発明を完成した。

[0007] すなわち本発明は以下を含む。

[1] 一般式(A)で表される化合物またはその塩。

[0008] [化1]



{式中、R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素原子またはアミノ基の保護基を意味し

、あるいはR¹とR²は一緒になって、置換基を有していてもよいピロール環、置換基を有していてもよいピペリジン環または置換基を有していてもよいピペラジン環を形成してもよく、

次式で表される結合(B)は単結合または二重結合を表し、

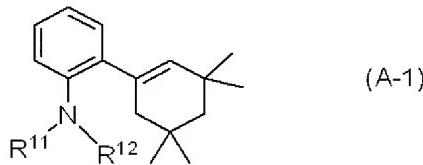
[0009] [化2]



Cは、結合(B)が単結合を表す場合には水酸基または水素原子を表し、結合(B)が二重結合を表す場合には存在しない。}

[2] 一般式(A-1)で表される[1]に記載の化合物またはその塩。

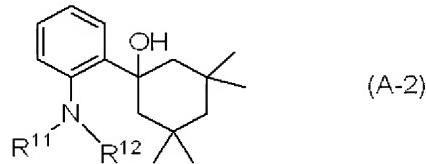
[0010] [化3]



{式中、R¹¹およびR¹²はそれぞれ独立して、水素原子またはアミノ基の保護基を意味し、あるいはR¹¹とR¹²は一緒になって、置換基を有していてもよいピロール環または置換基を有していてもよいピペリジン環を形成してもよい。}

[3] 一般式(A-2)で表される[1]に記載の化合物またはその塩。

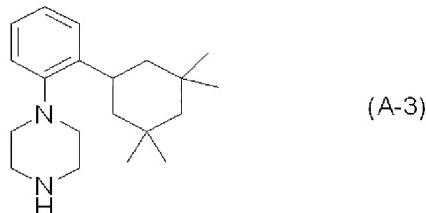
[0011] [化4]



{式中、R¹¹およびR¹²はそれぞれ独立して、水素原子またはアミノ基の保護基を意味し、あるいはR¹¹とR¹²は一緒になって、置換基を有していてもよいピロール環または置換基を有していてもよいピペリジン環を形成してもよい。}

[4] 下記式(A-3)で表される[1]に記載の化合物またはその塩。

[0012] [化5]



[5] アミノ基の保護基は、ホルミル基、ピバロイル基、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル基、アセチル基、フェニルアセチル基、ベンゾイル基、N, N-ジメチルアミノカルボニル基、N-[2-トリメチルシリルエトキシ]メチル基、t-ブロトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルオキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基またはベンジル基である、請求項1～3のいずれかに記載の化合物もしくはその塩。

[6] R²は水素原子である、[1]または[5]に記載の化合物もしくはその塩。

[7] R²は水素原子であり、かつR¹は水素原子、ホルミル基またはピバロイル基である、[1]に記載の化合物もしくはその塩。

[8] R¹²は水素原子である、[2]、[3]および[5]のいずれかに記載の化合物もしくはその塩。

[9] R¹²は水素原子であり、かつR¹¹は水素原子、ホルミル基またはピバロイル基である、[2]または[3]に記載の化合物もしくはその塩。

[10] [1]～[4]のいずれかに記載の化合物と、シュウ酸、フマル酸、パラトルエンスルホン酸またはメタンスルホン酸から選ばれるいずれかの酸との塩。

[11] [1]～[4]のいずれかに記載の化合物と、メタンスルホン酸との塩。

発明の効果

[0013] 本発明により、細胞接着抑制作用または細胞浸潤抑制作用を有する[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン化合物の有用な製造方法および製造中間体として有用な化合物もしくはその塩を提供することができる。

発明を実施するための最良の形態

- [0014] 以下、本発明の内容について詳細に説明する。
- [0015] 本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明は化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明の化合物には、光学活性体およびラセミ体が存在することがありえるが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形の单一物であっても混合物であってもよく、そして、本発明に係る化合物には無水物と水和物とが包含される。
- [0016] 以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。
- [0017] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。
- [0018] 「C1—6アルキル基」とは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、例えばメチル基、エチル基、1—プロピル基(n—プロピル基)、2—プロピル基(i—プロピル基)、2—メチル—1—プロピル基(i—ブチル基)、2—メチル—2—プロピル基(t—ブチル基)、1—ブチル基(n—ブチル基)、2—ブチル基(s—ブチル基)等があげられる。
- [0019] 「シクロプロピルC1—6アルキル基」とは、シクロプロピル基が結合した上記「C1—6アルキル基」を意味し、具体例としては、例えばシクロプロピルメチル基、2—シクロプロピルエチル基、3—シクロプロピルプロピル基等があげられる。
- [0020] 「C3—8シクロアルキル基」とは、炭素数が3～8個の単環の飽和脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等があげられる。
- [0021] 「アミノ基の保護基」とは、アミノ基の保護基として用いられる基であれば特に限定されないが(Protective Groups in Organic Synthesis John Wiley & Sons, Inc.)、具体例としては、例えばアミノ基の保護基が、ホルミル基、ピバロイル基、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル基、アセチル基、フェニルアセチル基、ベンゾイル基、N,N-ジメチルアミノカルボニル基、N-[2-トリメチルシリルエトキシ]メチル基、t-ブ

トキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルオキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基またはベンジル基等があげられる。

[0022] [R¹およびR²の意義]

R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素原子またはアミノ基の保護基を意味し、あるいはR¹とR²は一緒になって、置換基を有していてもよいピロール環、置換基を有していてもよいピペリジン環または置換基を有していてもよいピペラジン環を形成してもよい。

R¹の好適例としては、例えば水素原子、ホルミル基、ピバロイル基、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル基、アセチル基またはN, N-ジメチルアミノカルボニル基をあげることができ、より好適には、水素原子、ホルミル基またはピバロイル基をあげることができ、さらに好適には、ホルミル基またはピバロイル基をあげることができ、もっとも好適には、ホルミル基をあげることができる。

R²の好適例としては、例えば水素原子、ホルミル基、ピバロイル基、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル基、アセチル基またはN, N-ジメチルアミノカルボニル基をあげることができ、より好適には、水素原子、ホルミル基またはピバロイル基をあげることができ、さらに好適には、水素原子をあげることができる。

「置換基を有していてもよいピロール環」における「置換基」は、アミノ基の保護基として用いられる「置換基を有していてもよいピロール環」であれば特に限定されない。「置換基を有していてもよいピロール環」の好適例としては、例えばC1-6アルキル基を1~4個有するピロール環であり、より好適には、2, 5-ジメチルピロール環またはピロール環をあげることができる。

「置換基を有していてもよいピペリジン環」における「置換基」は、アミノ基の保護基として用いられる「置換基を有していてもよいピペリジン環」であれば特に限定されない。「置換基を有していてもよいピペリジン環」の好適例としては、無置換のピペリジン環である。

「置換基を有していてもよいピペラジン環」における「置換基」は、アミノ基の保護基として用いられる「置換基を有していてもよいピペラジン環」であれば特に限定されない。「置換基を有していてもよいピペラジン環」の好適例としては、無置換のピペラジン環である。

[0023] [R¹¹およびR¹²の意義]

R¹¹およびR¹²はそれぞれ独立して、水素原子またはアミノ基の保護基を意味し、あるいはR¹とR²は一緒になって、置換基を有していてもよいピロール環または置換基を有していてもよいピペリジン環を形成してもよい。

R¹¹の好適例としては、例えば水素原子、ホルミル基、ピバロイル基、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル基、アセチル基またはN, N-ジメチルアミノカルボニル基をあげることができ、より好適には、水素原子、ホルミル基またはピバロイル基をあげることができ、さらに好適には、ホルミル基またはピバロイル基をあげることができ、もっとも好適には、ホルミル基をあげることができる。

R¹²の好適例としては、例えば水素原子、ホルミル基、ピバロイル基、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル基、アセチル基またはN, N-ジメチルアミノカルボニル基をあげることができ、より好適には、水素原子、ホルミル基またはピバロイル基をあげことができ、さらに好適には、水素原子をあげることができる。

「置換基を有していてもよいピロール環」における「置換基」は、アミノ基の保護基として用いられる「置換基を有していてもよいピロール環」であれば特に限定されない。「置換基を有していてもよいピロール環」の好適例としては、例えばC1-6アルキル基を1~4個有するピロール環であり、より好適には、2, 5-ジメチルピロール環またはピロール環をあげることができる。

「置換基を有していてもよいピペリジン環」における「置換基」は、アミノ基の保護基として用いられる「置換基を有していてもよいピペリジン環」であれば特に限定されない。「置換基を有していてもよいピペリジン環」の好適例としては、無置換のピペリジン環である。

[0024] [R³の意義]

後述のR³は水素原子、C1-6アルキル基、シクロプロピルC1-6アルキル基また

はアミノ基の保護基を意味するが、R³の好適例としては、例えば水素原子、C1—6アルキル基、シクロプロピルC1—6アルキル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ホルミル基、ピバロイル基、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル基、アセチル基、フェニルアセチル基、ベンゾイル基、パラメトキシベンジル基またはベンジル基をあげることができ、より好適には、水素原子、t-ブトキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基等をあげることができ、さらに好適には、水素原子またはt-ブトキシカルボニル基等をあげることができ、もっとも好適には、水素原子をあげることができる。

[0025] [R⁶の意義]

後述のR⁶はC1—6アルキル基またはC3—6シクロアルキル基を意味するが、R⁶の好適例としては、例えばn-プロピル基またはシクロプロピル基等をあげることができ、より好適には、シクロプロピル基をあげができる。

[0026] [X¹およびX²の意義]

後述のX¹およびX²はそれぞれ独立して、脱離基を意味するが、X¹およびX²の好適例としては、例えばハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基またはパラトルエンスルホニルオキシ基等をあげることができ、より好適には、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基またはパラトルエンスルホニルオキシ基等をあげることができ、さらに好適には、塩素原子または臭素原子等をあげることができ、もっとも好適には、塩素原子をあげことができる。

[0027] 本明細書における「塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成するものであれば特に限定されず、例えば、無機酸塩、有機酸塩、酸性アミノ酸塩などがあげられる。

無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えばショウ酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などがあげられる。

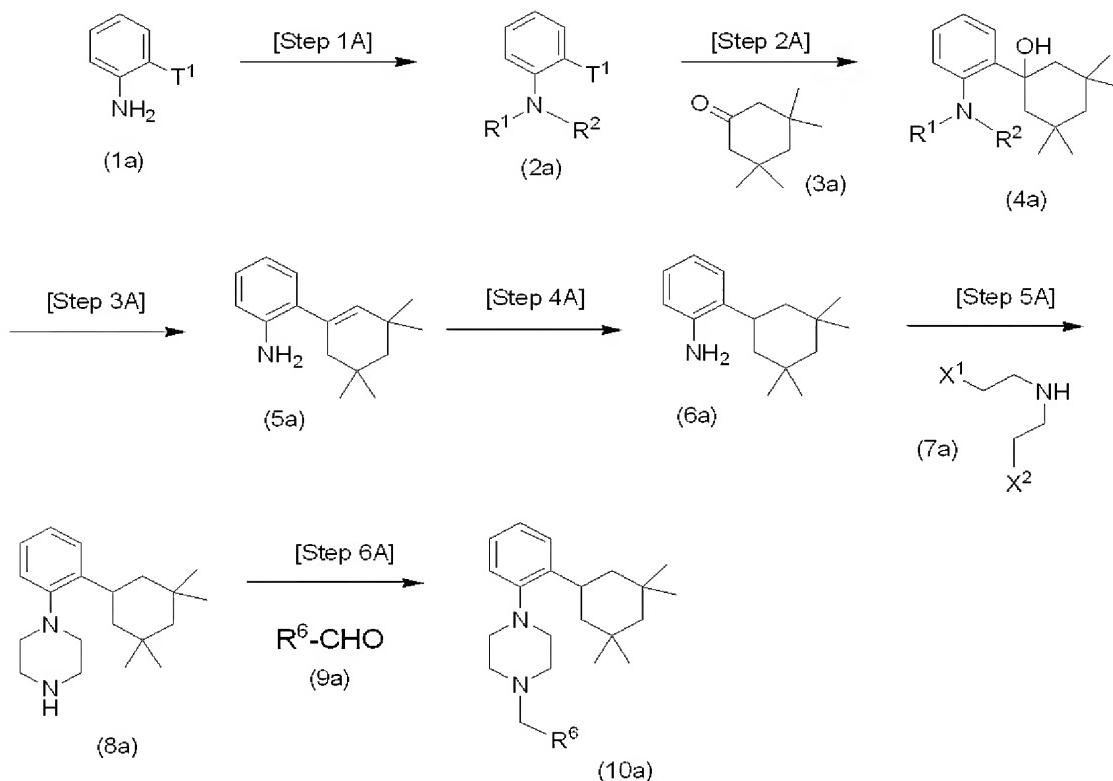
酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などがあげられる。

酸は、当該化合物1分子に対し0.1～5分子の適宜な比で塩を形成し、好適には当該化合物1分子に対し約1分子の適宜な比で塩を形成する。

[0028] 次に本発明に係る製造方法について詳細に説明する。

下記各式中、R¹、R²、R⁶、X¹およびX²は、前記R¹、R²、R⁶、X¹およびX²とそれぞれ同意義であり、T¹は、脱離基(ハロゲン原子、メチルスルホニルオキシ基またはパラトルエンスルホニルオキシ基等をあげることができ、好適にはハロゲン原子が挙げられる)を意味する。

[0029] [化6]



[0030] [工程1A]

本工程は、溶剤中、化合物(1a)と保護基を導入する試薬とを反応することにより化合物(2a)を製造する工程である。本工程は、塩基や酸無水物存在下、反応することもできる。

[0031] 本工程は、Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc.およびTetrahedron 1983, 39, 3767–3776などに記載された、一般に用いられている方法により行うことができる。本工程は、窒素、アルゴンなどの不活性気体の気流下または雰

囲気下でも行うことができる。

- [0032] 化合物(1a)としては、公知の化合物、購入可能な化合物、または購入可能な化合物から当業者が通常行う方法により容易に製造することができる化合物を用いることができる。
- [0033] 本工程に用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えばテトラヒドロフラン、1, 2-ジメキシエタン、t-ブチルメチルエーテル、シクロヘンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロヘンチルエーテルなどのエーテル系溶剤、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶剤、ヘプタン、ヘキサンなどの脂肪炭化水素系溶剤またはこれらの混合溶剤等を用いることができ、好適には、テトラヒドロフランまたは1, 2-ジメキシエタンである。
- [0034] アミノ基に保護基を導入する試薬としては、窒素原子に保護基を導入できる試薬であれば特に限定されないが、例えばホルミル基、ピバロイル基、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル基、アセチル基、フェニルアセチル基、ベンゾイル基、N, N-ジメチルアミノカルボニル基、N-[2-トリメチルシリルエトキシ]メチル基、t-ブトキシカルボニル基、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルオキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基またはベンジル基などを導入するための試薬があげられ、好適にはアシル化試薬またはホルミル化試薬があげられる。
- [0035] 上記アシル化試薬とは、ピバロイルクロリド、トリフルオロアセチルクロリド、アセチルクロリド、トリクロロアセチルクロリドなどを意味するが、好適には、ピバロイルクロリドである。
- 上記ホルミル化試薬とは、無水酢酸などの酸無水物およびギ酸の組合せ、またはフェニルフォルメートなどを意味するが、好適には、無水酢酸及びギ酸の組合せである。
- [0036] 上記塩基とは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウ

ムなどを意味するが、好適には、トリエチルアミンである。

上記酸無水物とは、無水酢酸、無水プロピオン酸などを意味するが、好適には、無水酢酸である。

[0037] 反応温度は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬によって異なり、好適には、0°C～100°C(反応容器中の内温)であり、より好適には、20°C～50°C(反応容器中の内温)である。

[0038] 反応時間は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬、反応温度によつて異なり、好適には、試薬を加えた後、上記反応温度にて1～5時間攪拌するのが好適であり、約3時間攪拌するのがより好適である。

[0039] アシル化試薬は、化合物(1a)に対して1～2倍モルの量を用いることができるが、好適には、1.05～1.25倍モルの量を用いる。

ホルミル化試薬は、化合物(1a)に対して1～10倍モルの量を用いることができるが、好適には、1.1～4倍モルの量を用いる。

[0040] 上記塩基は、化合物(1a)に対して1～10倍モルの量を用いることができるが、好適には、1～3倍モルの量を用いる。

上記酸無水物は、化合物(1a)に対して1～10倍モルの量を用いることができるが、好適には、2～4倍モルの量を用いる。

[0041] [工程2A]

本工程は、溶剤中、化合物(2a)と塩基を反応させることにより得ることができるアニオン化した化合物(2a)と、化合物(3a)とを反応することにより、本発明である化合物(4a)を製造する工程である。化合物(3a)としては、市販品を用いることができる。

[0042] 本工程はJ. Chem. Soc. Perkin. Trans. I 1986, 349～359、J. Org. Chem. 1984, 49, 2063～2065, Tetrahedron 1992, 48, 167～176およびTetrahedron 1983, 39, 3767～3776などに記載された、一般に用いられている方法により行うことができる。

本工程は、窒素、アルゴンなどの不活性気体の気流下または雰囲気下でも行うことができる。

[0043] 本工程に用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,2

一ジメトキシエタン、t-ブチルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロペンチルエーテルなどのエーテル系溶剤、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶剤、ヘプタン、ヘキサンなどの脂肪炭化水素系溶剤またはこれらの混合溶剤等を用いることができ、好適には、テトラヒドロフラン、または1, 2-ジメトキシエタンである。

[0044] 上記塩基とは、ブチルリチウム試薬(*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウムなど)単独か、あるいは水素化ナトリウム、メチルリチウム、フェニルリチウム、水素化カリウム、リチウムメキシド、ナトリウムメキシド、ナトリウムエトキシドおよびカリウム*t*-ブトキシドからなる塩基B群から選ばれる塩基と上記ブチルリチウム試薬との組み合わせを意味する。ブチルリチウム試薬として、好適には*n*-ブチルリチウムまたは*t*-ブチルリチウムがあげられる。

塩基B群として好適には、水素化ナトリウム、メチルリチウムおよびフェニルリチウムであり、より好適には水素化ナトリウムおよびメチルリチウムである。

[0045] 反応温度は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬によって異なり、好適には、-100°C～50°C(反応容器中の内温)であり、より好適には、-80°C～0°C(反応容器中の内温)である。

[0046] 反応時間は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬、反応温度によつて異なる。好適には、化合物(2a)と塩基を上記反応温度にて1～3時間攪拌し、アニオン化した化合物(2a)を得ることができる。その後、当該反応液中へ化合物(3a)を加え、上記反応温度にて1～20時間攪拌することにより、化合物(4a)を得ることができる。この場合、化合物(3a)を含む溶液中にアニオン化した化合物(2a)を加えることもできる。

より好適には、化合物(2a)と塩基とを、上記反応温度にて0.5～1時間攪拌し、その後、当該反応液中へ化合物(3a)を加え、上記反応温度にて1～3時間攪拌することにより、化合物(4a)を得ることができる。

[0047] 上記塩基は、化合物(2a)に対して1～3倍モルの量を用いることができるが、好適には、1～2.2倍モルの量を用いる。

[0048] 化合物(3a)は、化合物(2a)に対して0.3～3倍モルの量を用いることができるが、

好適には、0.4～1倍モルの量を用い、より好適には、0.6～0.8倍モルの量を用いる。

[0049] [工程3A]

本工程は、溶剤中、本発明の化合物(4a)を酸存在下に反応することにより、本発明である化合物(5a)を製造する工程である。本工程は、アルコール化合物の脱水反応に一般に用いられている方法により行うことができる。

[0050] 本工程は、窒素、アルゴンなどの不活性気体の気流下または雰囲気下でも行うことができる。

[0051] 本工程に用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール系溶剤、テトラヒドロフラン、1,2-ジメチキシエタン、t-ブチルメチルエーテル、シクロヘンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロヘンチルエーテルなどのエーテル系溶剤、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶剤、ヘプタン、ヘキサンなどの脂肪炭化水素系溶剤またはこれらの混合溶剤等を用いることができ、好適には、メタノール、トルエンまたはヘプタンである。

[0052] 上記酸とは、ピリジニウムパラトルエンスルホネート、パラトルエンスルホン酸、塩酸、硫酸などを意味するが、好適には、ピリジニウムパラトルエンスルホネートである。

[0053] 反応温度は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬によって異なり、好適には、30°C～150°C(反応容器中の内温)であり、より好適には、70°C～120°C(反応容器中の内温)である。

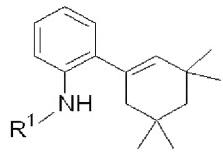
[0054] 反応時間は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬、反応温度によつて異なり、好適には、試薬を加えた後、上記反応温度にて0.5～5時間攪拌するのが好適であり、約1時間攪拌するのがより好適である。

[0055] 酸は、化合物(4a)に対して0.01～10倍モルの量を用いることができるが、好適には、0.05～1倍モルの量を用い、より好適には、0.08～0.2倍モルの量を用いる。

[0056] [工程3A(2)]

工程3Aにおいて、式

[0057] [化7]



(5a-2)

(式中、R¹は前記R¹と同意義である。)で表わされる化合物(5a-2)と化合物(5a)の混合物が得られる場合がある。その場合には、化合物(5a-2)と化合物(5a)の混合物を塩基存在下、さらに反応することにより、化合物(5a)を得ることができる。

[0058] 本工程は、Tetrahedron Letters 2004, 45, 9405—9407およびJ. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 5085—5086などに記載された、一般に用いられている方法により行うことができる。

[0059] 本工程は、窒素、アルゴンなどの不活性気体の気流下または雰囲気下でも行うことことができる。

[0060] 上記塩基とは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、メチルアミン、エチルアミン、アンモニアなどを意味するが、好適には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムである。

[0061] 本工程に用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール系溶剤、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、t-ブチルメチルエーテル、シクロヘンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロヘンチルエーテルなどのエーテル系溶剤、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶剤、ヘプタン、ヘキサンなどの脂肪炭化水素系溶剤またはこれらの混合溶剤等を用いることができ、好適には、メタノールまたはエタノールである。

[0062] 反応温度は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬によって異なり、好適には、20°C～240°C(反応容器中の内温)であり、より好適には、60°C～180°C(反応容器中の内温)である。

- [0063] 反応時間は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬、反応温度によつて異なり、好適には、試薬を加えた後、上記反応温度にて1～30時間攪拌するのが好適であり、約15時間攪拌するのがより好適である。
- [0064] 塩基は、化合物(5a-2)と化合物(5a)の合計に対して0.1～100倍モルの量を用いることができるが、好適には、0.5～2倍モルの量を用いる。
- [0065] [工程4A]
本工程は、溶剤中、化合物(5a)を、還元触媒存在下、水素雰囲気下反応することにより化合物(6a)を製造する工程である。
本工程は、実験化学講座26、第4版、日本化学会編、丸善、251ページ～266ページなどに記載された、一般に用いられている方法により行うことができる。
- [0066] 本工程に用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール系溶剤、テトラヒドロフラン、1,2-ジメチキシエタン、t-ブチルメチルエーテル、シクロヘンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロヘンチルエーテルなどのエーテル系溶剤、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶剤、ヘプタン、ヘキサンなどの脂肪炭化水素系溶剤またはこれらの混合溶剤等を用いることができ、好適には、メタノールまたはエタノールである。
- [0067] 上記還元触媒とは、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネニッケルなどを意味するが、好適には、パラジウム炭素である。
- [0068] 本工程は、常圧から加圧下($1\sim100\text{kgf/cm}^2$)の水素雰囲気下で反応することができるが、好適には、 $5\sim15\text{kgf/cm}^2$ の水素雰囲気下で反応することができる。
- [0069] 反応温度は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬によって異なり、好適には、 $0^\circ\text{C}\sim60^\circ\text{C}$ (反応容器中の内温)であり、より好適には、 $15^\circ\text{C}\sim30^\circ\text{C}$ (反応容器中の内温)である。
- [0070] 反応時間は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬、反応温度によつて異なり、好適には、試薬を加えた後、上記反応温度にて5～100時間攪拌するのが好適であり、約15時間攪拌するのがより好適である。

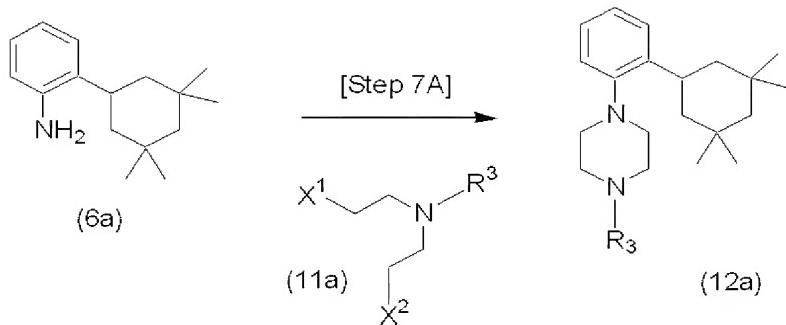
- [0071] 上記還元触媒試薬は、化合物(5a)に対して0.001～1倍モルの量を用いることができるが、好適には、0.01～0.06倍モルの量を用い、より好適には、0.03倍モルの量を用いる。
- [0072] [工程5A]
本工程は、溶剤中、化合物(6a)と化合物(7a)とを反応することにより化合物(8a)を製造する工程である。本工程は反応中、塩基存在下でも反応することもできる。
- [0073] 本工程は、Chem. Lett. 1998, 8, 2675～2680などに記載された、一般に用いられて
いる方法により行うことができる。
- [0074] 本工程は、窒素、アルゴンなどの不活性気体の気流下または雰囲気下でも行うこと
ができる。また本工程は、マイクロ波を併用し加速することもできる。
- [0075] 化合物(7a)としては、公知の化合物、購入可能な化合物、または購入可能な化合
物から当業者が通常行う方法により容易に製造することができる化合物を用いること
ができる。
- [0076] 本工程に用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反
応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、パラシメン、オルトジクロ
ロベンゼン、ジフェニルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水
素系溶剤、ブタノール、エチレングリコールなどのアルコール系溶剤、ヘプタン、ヘキ
サンなどの脂肪炭化水素系溶剤、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、t-ブ
チルメチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロ
ピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロペンチルエーテルなどのエーテル系溶
剤、またはこれらの混合溶剤等を用いることができ、好適には、パラシメンまたはジフ
エニルエーテルである。
- [0077] 上記塩基とは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミンなどを意味するが、好
適には、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムであり、より好適には、炭酸カリウムである。
- [0078] 反応温度は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬によって異なり、好
適には、50℃～250℃(反応容器中の内温)であり、より好適には、90℃～190℃(
反応容器中の内温)である。
- [0079] 反応時間は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬、反応温度によつ

て異なり、好適には、試薬を加えた後、上記反応温度にて2～15時間攪拌するのが好適であり、約8時間攪拌するのがより好適である。

- [0080] 化合物(7a)は、化合物(6a)に対して1～3倍モルの量を用いることができるが、好適には、1～2倍モルの量を用い、より好適には、1. 2～2倍モルの量を用いる。
- [0081] 上記塩基は、化合物(6a)に対して1～10倍モルの量を用いることができるが、好適には、2～5倍モルの量を用い、より好適には、3倍モルの量を用いる。
- [0082] 当該5A工程において、化合物(7a)の代わりにジエタノールアミンを用い、反応容器中でジエタノールアミンとハロゲン化試薬または脱離基導入試薬を反応し、あるいはマイクロ波を照射することによりin situで合成した化合物(7a)を用いることができる。(Synthetic communication 1998, 28, 1175–1178)
ハロゲン化剤としては、例えばチオニルクロリド、塩酸、オキシ塩化リン、臭化水素、N-ブロモサクシニミド、N-クロロサクシニミドなどを意味するが、好適にはチオニルクロリドまたは塩酸である。
- 脱離基導入試薬としては、例えばメシリクロリド、トシリクロリドなどを意味する。
- [0083] ジエタノールアミンと当該ハロゲン化試薬または脱離基導入試薬との反応は、トリエチルアミンなど塩基の存在下で行うこともできる。また、当該反応はマイクロ波を併用し加速することもできる。
- [0084] [工程6A]
本工程は、溶剤中、還元剤存在下、化合物(8a)と化合物(9a)とを反応することにより化合物(10a)を製造する工程である。
本工程は、実験化学講座20、第4版、日本化学会編、丸善、282ページ～284ページなどに記載された、一般に用いられている方法により行うことができる。
- [0085] 本工程は、窒素、アルゴンなどの不活性気体の気流下または雰囲気下でも行うことができる。
- [0086] 化合物(9a)としては、公知の化合物、購入可能な化合物、または購入可能な化合物から当業者が通常行う方法により容易に製造することができる化合物を用いることができる。
- [0087] 本工程に用いる溶剤としては、出発原料をある程度溶解するものであり、かつ、反

応を阻害しないものであれば、特に制限はないが、例えば、テトラヒドロフラン、1, 2-エジメトキシエタン、t-ブチルメチルエーテル、シクロヘンチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、ジシクロヘンチルエーテルなどのエーテル系溶剤、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶剤、ヘプタン、ヘキサンなどの脂肪炭化水素系溶剤またはこれらの混合溶剤等を用いることができ、好適には、テトラヒドロフラン、またはトルエンである。

- [0088] 上記還元剤とは、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムなどを意味するが、より好適にはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムである。
- [0089] 反応温度は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬によって異なり、好適には、0°C～50°C(反応容器中の内温)であり、より好適には、10°C～30°C(反応容器中の内温)である。
- [0090] 反応時間は、通常、出発原料、溶剤、その他反応に用いる試薬、反応温度によつて異なり、好適には、試薬を加えた後、上記反応温度にて1～5時間攪拌するのが好適であり、約1時間攪拌するのがより好適である。
- [0091] 化合物(9a)は、化合物(8a)に対して1～2倍モルの量を用いることができるが、好適には、1～1.5倍モルの量を用い、より好適には、1～1.2倍モルの量を用いる。
- [0092] 上記還元剤は、化合物(8a)に対して0.3～2倍モルの量を用いることができるが、好適には、1.0～2.0倍モルの量を用い、より好適には、1.3～1.5倍モルの量を用いる。
- [0093] [工程7A]
本工程は、溶剤中、化合物(6a)と化合物(11a)とを反応することにより化合物(12a)を製造する工程である。
- [0094] [化8]



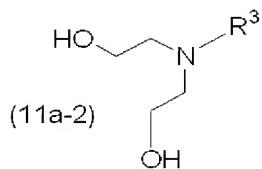
(式中、 R^3 、 X^1 および X^2 は、前記 R^3 、 X^1 および X^2 とそれぞれ同意義である。)

本工程は、前記工程5Aに記載の方法、条件と同様に行うことができる。

[0095] 化合物(11a)としては、公知の化合物、購入可能な化合物、または購入可能な化合物から当業者が通常行う方法により容易に製造することができる化合物を用いることができる。

当該7A工程において、化合物(11a)の代わりに、式

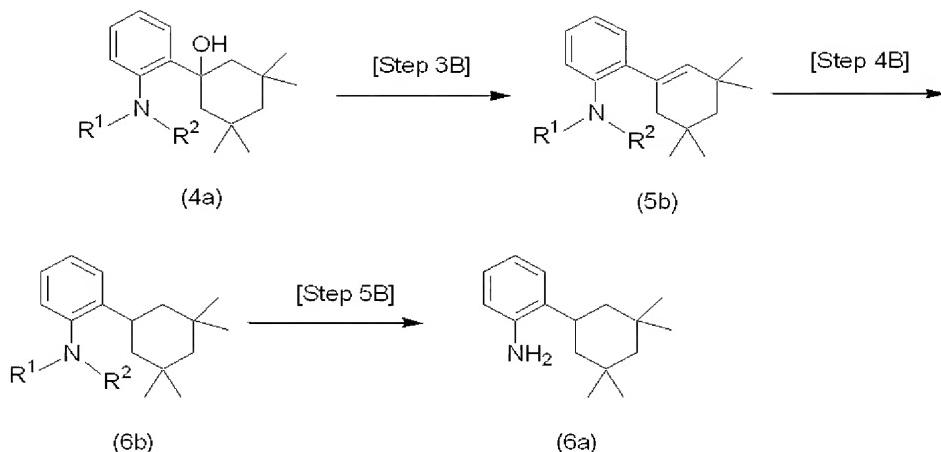
[0096] [化9]



(式中、 R^3 は、前記 R^3 と同意義である。)で表わされる化合物(11a-2)と、反応容器中でハロゲン化試薬または脱離基導入試薬とを反応し、得られる化合物(化合物(11a))を用いることができる。なお本工程は、前記工程5Aに記載の方法、条件と同様に行うことができる。

[0097] 化合物(4a)から化合物(6a)への変換は、以下に示す[工程3B]～[工程5B]の工程に従って行うこともできる。

[0098] [化10]



(式中、R¹およびR²は、前記R¹およびR²とそれぞれ同意義である。)

[0099] [工程3B]

本工程は、溶剤中、化合物(4a)を酸存在下に反応することにより、本発明である化合物(5b)を製造する工程である。

本工程は、前記工程3Aに記載の方法、条件と同様に行うことができる。

[0100] [工程4B]

本工程は、溶剤中、化合物(5b)を、還元触媒存在下、水素雰囲気下で反応することにより化合物(6b)を製造する工程である。

本工程は、前記工程4Aに記載の方法、条件と同様に行うことができる。

[0101] [工程5B]

本工程は、溶剤中もしくは溶剤非存在下、化合物(6b)を、塩基存在下で反応することにより化合物(6a)を製造する工程である。

本工程は、前記工程3A(2)に記載の方法、条件と同様に行うことができる。

[0102] 上記各方法、各工程の反応終了後、各工程の目的化合物は常法に従い、反応混合物から採取することができる。

例えば、反応混合物全体が液体の場合、反応混合物を所望により室温に戻すか、氷冷し、適宜、酸、アルカリ、酸化剤または還元剤を中和し、水と酢酸エチルのような混和せずかつ目的化合物と反応しない有機溶剤を加え、目的化合物を含む層を分離する。次に、得られた層と混和せず目的化合物と反応しない溶剤を加え、目的化合物を含む層を洗浄し、当該層を分離する。加えて、当該層が有機層であれば、無

水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウム等の乾燥剤を用いて乾燥し、溶剤を留去することにより、目的化合物を採取することができる。また、当該層が水層であれば、電気的に脱塩した後、凍結乾燥することにより、目的化合物を採取することができる。

また、反応混合物全体が液体であって、かつ、可能な場合には、常圧または減圧下、目的化合物以外のもの(例えば、溶剤、試薬等)を留去することのみにより、目的化合物を採取することができる。

さらに、目的化合物のみが固体として析出している場合、または、上記反応混合物全体が液体の場合であって、採取の過程で目的化合物のみが固体として析出した場合、まず、ろ過法により目的化合物をろ取り、ろ取した目的化合物を適当な有機または無機溶剤で洗浄し、乾燥することで母液を上記反応混合物全体が液体の場合と同様に処理することにより、さらに目的化合物を採取することができる。

またさらに、試薬または触媒のみが固体として存在するか、または、上記反応混合物全体が液体の場合であって、採取の過程で試薬または触媒のみが固体として析出した場合であって、かつ、目的化合物が溶液に溶解している場合、まず、ろ過法により試薬または触媒をろ去し、ろ去した試薬または触媒を適当な有機または無機溶剤で洗浄し、得られる洗浄液を母液と合わせ、得られる混合液を上記反応混合物全体が液体の場合と同様に処理することにより、目的化合物を採取することができる。

特に、反応混合物に含まれる目的化合物以外のものが次工程の反応を阻害しない場合、特に目的化合物を単離することなく、反応混合物のまま、次の工程に使用することもできる。

[0103] 上記方法で採取した目的化合物の純度を向上させるため、適宜、再結晶法、各種クロマトグラフィー法、蒸留法を実施することができる。

採取した目的化合物が固体の場合、通常、再結晶法により目的化合物の純度を向上させることができる。再結晶法においては、目的化合物と反応しない单一溶剤または複数の混合溶剤を用いることができる。具体的には、まず目的化合物を、目的化合物と反応しない单一または複数の溶剤に、室温または加熱下に溶解する。得られる混合液を氷水などで冷却するかまたは室温にて放置することにより、その混合液か

ら目的化合物を晶出させることができる。

目的化合物がフリー体の場合、酸または塩基との塩を形成し、目的化合物の塩として、上記と同様に、再結晶法により目的化合物の塩を精製することができる。精製後、目的物の塩をフリー化し、純度の高い目的物を得ることができる。

採取した目的化合物が液体の場合、各種クロマトグラフィー法により目的化合物の純度を向上させることができる。一般的には、メルク社製シリカゲル60(70—230meshまたは340—400mesh)または富士シリシア化学株式会社製BW—300(300mesh)のような弱酸性のシリカゲル類を用いることができる。目的化合物が塩基性を有し、上述のシリカゲル類では吸着が強過ぎる場合などは、富士シリシア化学株式会社製のプロピルアミンコーティングが施された富士シリシア化学社製のChromatorex—NHシリカゲル(200—350mesh)(NHシリカゲル)などを用いることもできる。

また、目的化合物が双極性を有する場合またはメタノールなどの高極性溶剤での溶出が必要な場合などは、ナム研究所製NAM—200HまたはNAM—300Hを用いることができる。これらのシリカゲルを用いて、目的化合物と反応しない单一または複数の溶剤で目的化合物を溶出させ、溶剤を留去することにより、純度が向上した目的化合物を得ることができる。

採取した目的化合物が液体の場合、蒸留法によっても目的化合物の純度を向上させることができる。蒸留法においては、目的化合物を室温または加熱下に減圧することにより、目的化合物を留出させることができる。

[0104] 以上が本発明にかかる製造方法の代表例であるが、本発明製造方法における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは溶媒和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。

本発明に係る製造中間体がフリー体として得られる場合、常法に従って、その製造中間体の塩またはそれらの溶媒和物に変換することができる。

本発明に係る製造中間体が塩または水和物として得られる場合、常法に従って、フ

リ一体に変換することができる。

[0105] 本発明にかかる製造法および製造中間体は、例えば、以下の実施例に記載した方法により実施し、製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明は、如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

文献名等が記載されている化合物は、その文献等に従って製造したことを示す。

[0106] 以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10°Cから35°Cを示す。%は特記しない限り重量パーセントを示す。その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット(singlet)

d : ダブルレット(doublet)

t : トリプレット(triplet)

q : クアルテット(quartet)

m : マルチプレット(multiplet)

br : ブロード(broad)

J : カップリング定数(coupling constant)

Hz : ヘルツ(Hertz)

CDCl_3 : 重クロロホルム

NMR : プロトン核磁気共鳴

Piv : ピバロイル基(t-ブチルカルボニル基)

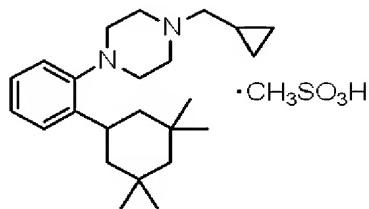
実施例

[0107] 以下の実施例において記載されるシリカゲルは、特記がない場合にはメルク社製のシリカゲル60または富士シリシア化学社製のBW300を示し、NHシリカゲルと記載されている場合は、プロピルアミンコーティングが施された富士シリシア化学社製のChromatorex-NHシリカゲルを示す。

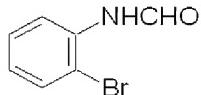
[0108] [実施例1]

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩

[0109] [化11]

実施例1-A: N-(2-ブロモフェニル)ホルムアミド

[0110] [化12]

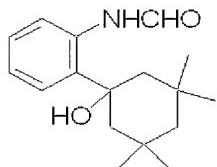


窒素雰囲気下、無水酢酸(74. 2g, 727mmol)にギ酸(32. 9mL, 872mmol)を室温攪拌下で加え、70°Cで3時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、テトラヒドロフラン(50mL)を加えた。この溶液に、2-ブロモアニリン(50. 0g, 291mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液を室温下で加え、同温度で1時間攪拌した後、濃縮した。得られた粗結晶にエタノール(200mL)を加え60°Cに加熱攪拌した。結晶が溶解した後、この混合液を室温に冷却し、次いで水(400mL)を加え、さらに3時間攪拌した。析出した結晶を濾取して乾燥し、標題化合物48. 8gを白色結晶として得た。

[0111] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.01 (1H, m), 7.22–37 (1.7H, m), 7.50–7.60 (0.6H, m), 7.60 (0.3H, d, $J = 8$ Hz, NH), 7.64 (0.7H, brs, NH), 8.39 (0.7H, dd, $J = 1$ Hz, 8 Hz), 8.49 (0.7H, s), 8.70 (0.3H, d, $J = 11$ Hz).

[0112] 実施例1-B: N-[2-(1-ヒドロキシ-3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)エニル]ホルムアミド

[0113] [化13]



窒素雰囲気下、水素化ナトリウム(含量60%, 360mg, 9. 00mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に室温攪拌下で、N-(2-ブロモフェニル)ホルムアミド(1. 50g

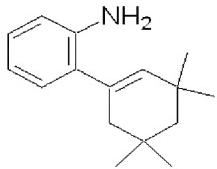
, 7. 50mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を滴下し、同温度で30分攪拌した。反応液を−78℃に冷却し、n−ブチルリチウム(2. 67M−ヘキサン溶液、3. 37mL, 9. 00mmol)を滴下し、同温で30分攪拌した。さらに反応液中へ、同温度で3, 3, 5, 5−テトラメチルシクロヘキサン(771mg, 5. 00mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を滴下し、同温度で1時間攪拌後、室温に昇温し1時間攪拌した。反応液に水(10mL)を加えて、その後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、5%食塩水で洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し濃縮した。得られた粗結晶にエタノール(7. 7mL)を加え60℃に加熱攪拌し、結晶が溶解後、室温に冷却した。結晶の析出を確認後、この混合溶液中へ水(6mL)を加え、さらに2時間攪拌した。結晶を濾取して乾燥し、標題化合物974mgを黄色結晶として得た。

[0114] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (6H, s), 1.17 (1H, m), 1.26 (1H, s), 1.32 (6H, s), 1.50 (1H, m), 1.60 (2H, m), 2.00 (2H, m), 7.00–7.33 (3.4H, m), 8.30 (0.6H, d, J = 8 Hz), 8.44 (0.6H, s), 8.63 (0.4H, d, J = 12 Hz), 9.72 (0.4H, brd, J = 9 Hz, NH), 10.10 (0.6H, brs, NH).

[0115] 実施例1−C:2−(3, 3, 5, 5−テトラメチルシクロヘキサ−1−エニル)フェニルアミン

シ

[0116] [化14]



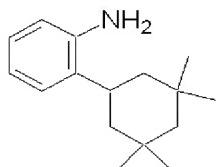
N−[2−(1−ヒドロキシ−3, 3, 5, 5−テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ホルムアミド(4. 00g, 14. 5mmol)のトルエン(40mL)溶液に、室温でピリジニウムパラトルエンスルホネート(365mg, 1. 45mmol)を加え、110℃で1時間攪拌した。反応液を50℃に冷却し、メタノール(40mL)と5N水酸化ナトリウム水溶液(14. 5mL)を加え、80℃で14時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水層を除去した。有機層を水洗後、5%食塩水で洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し濃縮し、標題化合物3. 33gを褐色油状物として得た。

[0117] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.05 (6H, s), 1.09 (6H, s), 1.42 (2H, s), 2.01 (2H, s)

, 3.74 (2H, brs, NH₂), 5.51 (1H, s), 6.68 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 6.73 (1H, dt, J = 1 Hz, 8 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 7.03 (1H, dt, J = 1 Hz, 8 Hz).

[0118] 実施例1-D: 2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン

[0119] [化15]

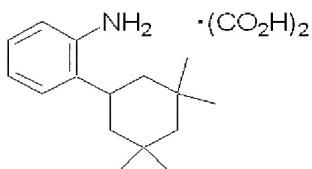


100mLオートクレーブにおいて、2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニルアミン(4. 00g, 17. 4mmol)のエタノール(40mL)溶液に10% -パラジウムカーボン(含水量50%, 1. 2g)を加え、室温攪拌下で5kgf/cm²の水素圧を5. 5時間かけた。その後10kgf/cm²の水素圧を室温攪拌下3時間かけた後、水素の導入を止め、反応液を15時間室温で攪拌した。再び10kgf/cm²の水素圧を室温攪拌下9. 5時間かけた後、水素の導入を止め、反応液を13時間室温で攪拌した。再び10kgf/cm²の水素圧を7. 5時間かけ、反応液を室温攪拌した。圧力を常圧に戻し、反応液をセライト濾過後、濃縮し、標題化合物3. 90gを褐色油状物として得た。

[0120] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.95 (6H, s), 1.13 (6H, s), 1.14–1.38 (4H, m), 1.60 (2H, m), 2.86 (1H, m), 3.62 (2H, brs, NH₂), 6.68 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 6.78 (1H, dt, J = 1 Hz, 8 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 7.12 (1H, dt, J = 1 Hz, 8 Hz).

[0121] 実施例1-E: 2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン シュウ酸塩

[0122] [化16]



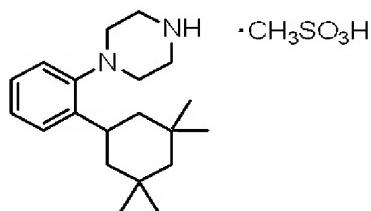
2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン(3. 90g, 16. 9mmol)のヘプタン(19. 5mL)溶液に室温攪拌下でシュウ酸(1. 82g, 20. 2mmol)の酢

酸エチル(39mL)溶液を加え、同温度で66時間攪拌した。析出した結晶をグラスフイルターで濾取して乾燥し、標題化合物4. 13gを白色結晶として得た。

[0123] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.89 (6H, s), 1.10 (6H, s), 1.11 (3H, m), 1.26 (1H, m), 1.46 (2H, m), 2.87 (1H, m), 3.30 (2H, brs, NH₂), 6.55 (1H, t, J = 8 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8 Hz), 6.87 (1H, t, J = 8 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8 Hz).

[0124] 実施例1-F: 1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジンメタンスルホン酸塩

[0125] [化17]



2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン シュウ酸塩(4. 52g, 14. 1mmol)をt-ブチルメチルエーテル(45mL)に懸濁し、1N水酸化カリウム水溶液(16. 9mL)を加えて、室温で50分間攪拌した。反応混合物にt-ブチルメチルエーテル(15mL)と水(25mL)を加えて室温で攪拌し、有機層を分取した。有機層を水(23mL)で4回洗浄し、溶媒を減圧留去して、2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン3. 18gを赤色油状物として得た。

[0126] 2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン(2. 35g, 10. 2mmol)のパラシメン(24mL)溶液に、ビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩(2. 19g, 12. 3mmol)を加え、外温180°Cで8. 5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、パラシメン(4mL)を加えて希釈し、3等分した。分割した反応混合物のひとつに1N水酸化ナトリウム水溶液(7. 8mL)を加えて室温で攪拌し、有機層を分取した。有機層を水(8mL)、5%食塩水(4mL)で順次洗浄し、酢酸エチル(9mL)を加えて希釈した。この混合液にメタンスルホン酸(0. 19mL, 2. 93mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。生成した析出物を減圧下濾取し、酢酸エチル(8mL)で洗浄し、さらに40°Cで1時間減圧乾燥し、標題化合物の粗結晶974mgを淡褐色固体として得た。

[0127] 標題化合物の粗結晶(500mg, 含量 90. 2%, 1. 14mmol)をトルエン(4. 5mL)

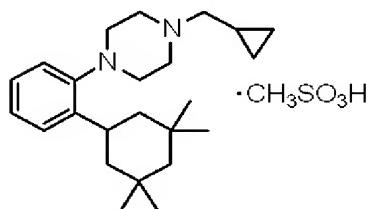
)に懸濁し、外温100°Cで加熱攪拌して完全に溶解した。この溶液中にヘプタン(2. 3mL)を加え、加熱を停止して攪拌した。結晶が析出した後、更にこの混合液を室温で5. 5時間攪拌した。生成した析出物を減圧下濾取し、トルエン(2. 25mL)－ヘプタン(2. 25mL)の混合溶媒で洗浄し、40°Cで1時間減圧乾燥し、標題化合物413 mgを淡褐色固体として得た。

[0128] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 0.93 (s, 6H), 1.11 (s, 6H), 1.14–1.42 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.17 (brs, 4H), 3.39 (brs, 4H), 3.47 (tt, $J=13, 3\text{Hz}$, 1H), 7.12–7.18 (m, 3H), 7.25–7.26 (m, 1H).

[0129] 実施例1－G : 1－シクロプロピルメチル－4－[2－(3, 3, 5, 5－テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩

[0130] [化18]



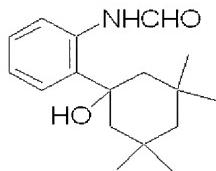
1－[2－(3, 3, 5, 5－テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩(820mg, 2. 07mmol)をt－ブチルメチルエーテル(8. 2mL)に懸濁し、1N水酸化ナトリウム水溶液(2. 5mL)を加えて、室温で40分間攪拌した。有機層を分取し、水(8mL)で2回洗浄して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にテトラヒドロフラン(6. 1mL)、酢酸(0. 116mL)、シクロプロパンカルバアルデヒド(0. 182mL)を順次加え、室温で20分間攪拌した。この混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(606mg, 2. 86mmol)を加えて室温で1. 5時間攪拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液(8. 1mL)とt－ブチルメチルエーテル(6. 1mL)を加えて室温で攪拌し、有機層を分取した。有機層を水(6mL)で2回洗浄し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に4－メチル－2－ペンタノン(6mL)を加え、外温100°Cで加熱攪拌した。ここにメタンスルホン酸(0. 121mL, 1. 86mmol)を加え、溶解した。この混合溶液を外温100°Cでさらに2分間攪拌した後、ヘプタン(3mL)を加え、加熱を停止して攪拌した。この混合溶液を室温で14時間攪拌し、生成した析出物を減

圧下濾取した。この析出物を4-メチル-2-ペンタノン(3mL)-ヘプタン(3mL)の混合溶媒で洗浄し、40°Cで2時間減圧乾燥して、標題化合物670mgを白色結晶として得た。

生成物のプロトンNMRは、実施例3-Gで得られた化合物のNMRと一致した。

[0131] 実施例1-B別法:N-[2-(1-ヒドロキシ-3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ホルムアミド

[0132] [化19]



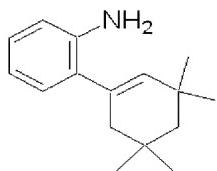
[0133] (1) 窒素雰囲気下、50mLの三径フラスコにて水素化ナトリウム(含量60%, 360mg, 9.00mmol)のテトラヒドロフラン(7.5mL)溶液に0°C搅拌下で、N-(2-ブロモフェニル)ホルムアミド(1.50g, 7.50mmol)のテトラヒドロフラン(7.5mL)溶液を滴下し、室温で30分搅拌した。

(2) 窒素雰囲気下100mLの三径フラスコにテトラヒドロフラン(3.5mL)およびn-ブチルリチウム(2.67M-ヘキサン溶液、3.37mL, 9.00mmol)を投入し、この溶液を-78°Cに冷却した。

(3) (2)で調製した溶液に(1)で調製したテトラヒドロフラン溶液(室温)を滴下ロートで2時間かけて滴下した。滴下中反応液は-78°Cで搅拌した。さらに反応液中へ、-78°Cで3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサノン(771mg, 5.00mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液を滴下し、同温度で3時間搅拌した。反応液に水(1.5mL)およびテトラヒドロフラン(3mL)を30分で加えて、その後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、5%食塩水で洗净し、さらに無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し表記化合物を含む31.8gの溶液を得た。(HPLC分析より881mg(64%)の表記目的物を含むことが確認された。)

[0134] 実施例1-C別法:2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニルアミン

[0135] [化20]



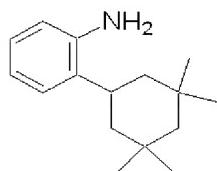
N-[2-(1-hydroxy-3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)phenyl]amuミド(350g, 1. 27mol)のメタノール(1750mL)溶液に、35%塩酸(265g)を加え、40°Cで4時間搅拌した。次いで50°Cに昇温して1. 5時間搅拌した後、約25°Cまで冷却した。

反応液にトルエン 1750mL、5N水酸化ナトリウム水溶液 908gを加えた。水層を廃棄した後、有機層を5%食塩水 1750mL、水 1750mLの順で洗浄した。有機層をろ過して不溶物を取り除き、減圧濃縮して標題化合物(320g, 100%)を淡褐色油状物として得た。

生成物が、実施例1-Cの標題化合物と一致することをHPLC分析により確認した。

[0136] 実施例1-D別法:2-(3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)phenylamine

[0137] [化21]



500mLOートクレーブに、5%一パラジウムカーボン(含水量52. 7%, 4. 51g)、2-(3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl)phenylamine(15. 0g, 65mmol)、エタノール(226mL)を加えた後、系内を窒素置換した。45°Cになるまで昇温した後、系内を水素で置換し、内圧を0. 34Mpaで保持した。

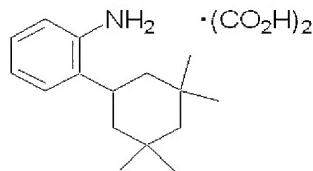
水素圧力を0. 34Mpaに維持しつつ4時間搅拌した後、系内を再び窒素置換して室温まで冷却した。

加压濾過器を用いて固体を取り除き、残渣をエタノール 75mLで洗浄した後、減圧濃縮した。得られたオイルに酢酸エチル75mLを添加し、再度減圧濃縮し、標題化合物(14. 9g, 97%)を淡褐色油状物として得た。

生成物が、実施例1－Dの標題化合物と一致することをHPLC分析により確認した。

[0138] 実施例1－E別法:2－(3, 3, 5, 5－テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン シュウ酸塩

[0139] [化22]



9Lセパラブルフラスコにシュウ酸 121g、酢酸エチル 3000mLを加え、約45°Cに昇温してシュウ酸を溶解させた。

2－(3, 3, 5, 5－テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン 274. 6g (1. 09mol)と酢酸エチル 1190mLとの混合液を、50°C付近の温度を維持しつつ、約3. 5時間かけてシュウ酸溶液中に滴下した。

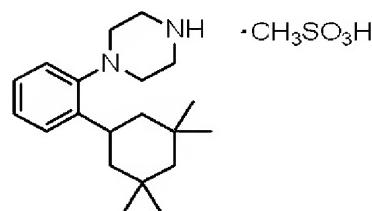
2－(3, 3, 5, 5－テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン溶液を入れた容器を酢酸エチル 300mLで洗浄した後、約20°Cに冷却して約3時間保持した。

結晶をろ過し、酢酸エチル 600mLで洗浄した後、約50°Cで減圧乾燥して標題化合物 (348. 6g, 99%)を白色結晶として得た。

生成物が、実施例1－Eの標題化合物と一致することをHPLC分析により確認した。

[0140] 実施例1－F別法:1－[2－(3, 3, 5, 5－テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ビペラジン メタンスルホン酸塩

[0141] [化23]



3Lセパラブルフラスコに2－(3, 3, 5, 5－テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン シュウ酸塩338. 6g (1. 05mol)、トルエン 1700mLを加え、さらに1N KOH水溶

液 2415gを添加して30分攪拌した。静置後、水層を廃棄し、有機層を水 1700mL、5%食塩水の順で洗浄した。

有機層をろ過し、不溶物をトルエン 85mLで洗浄した後、減圧濃縮し2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン(244g, 98. 8%)を淡褐色油状物として得た。

5L-4つ口丸底フラスコに2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン 264. 4g(1. 098mol)、ビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩333g、N-メチル-2-ピロリドン 1270mL、及び炭酸カリウム 426gを加えた。

速やかに170~180°Cに昇温し、7時間保持した後、70°Cまで冷却した。

酢酸エチル 1270mLを加え、反応液を9Lセパラブルフラスコに移してから50°C以上を維持しつつ水 1270mLを添加した後、約80°Cまで昇温した。

あらかじめセライトをプレコートした濾過器を用いて溶液を濾過し、残渣を酢酸エチル 1270mLで洗浄して濾液と合わせ、分液した。

有機層を水 1270mLで2回洗浄した後、有機層を減圧濃縮した。

濃縮液を5Lセパラブルフラスコに仕込み、酢酸エチル 4320mLを添加した後、約30°Cにてメタンスルホン酸 79. 1gを添加した。

約2時間保持した後、減圧ろ過を行い、約80°Cにて減圧乾燥して標題化合物(23. 3g, 53. 4%)を淡褐色固体の粗結晶として得た。

[0142] 5Lセパラブルフラスコに標題化合物の粗結晶236 g、2-プロパノール 1180mLを加え、約80°Cに昇温した後、約1時間かけて酢酸エチル 2360mLを滴下した。

同温度にて約0. 5時間保持した後、約25°Cまで徐冷して1時間保持した。

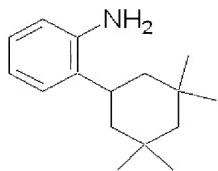
結晶をろ過し、2-プロパノール 157mLと酢酸エチル 315mLとの混合液で洗浄した後、約80°Cで減圧乾燥して標題化合物(214g, 90. 7%)を白色結晶として得た。

生成物が、実施例1-Fの標題化合物と一致することをHPLC分析により確認した。

。

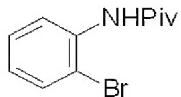
[0143] [実施例2] 2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン

[0144] [化24]



実施例2-A:N-(2-ブロモフェニル)-2,2-ジメチルプロピオニアミド

[0145] [化25]

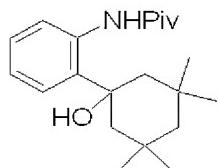


2-ブロモアニリン(30g, 174mmol)のトルエン(300mL)溶液にトリエチルアミン(35.4g, 348mmol)およびピバロイルクロリド(21.4g, 178mmol)を室温で加え、同温で2.5時間攪拌した。反応混合物を1N 塩酸水溶液で1回さらに5%食塩水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し減圧濃縮した。得られた粗結晶にメタノール(200mL)及び水(400mL)を加え、100°Cで加熱し、結晶の溶解を確認後、室温に冷却した。この混合液に種結晶(100mg)を加え、さらに3時間40分室温で攪拌した。結晶を濾取して乾燥し、標題化合物44.6gを白色結晶として得た。

[0146] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (9H, s), 6.96 (1H, dt, $J = 2, 8$ Hz), 7.31 (1H, dt, $J = 2, 8$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 2, 8$ Hz), 8.01 (1H, brs, NH), 8.39 (1H, dd, $J = 2, 8$ Hz).

[0147] 実施例2-B:N-[2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-2,2-ジメチルプロピオニアミド

[0148] [化26]



窒素雰囲気下、N-(2-ブロモフェニル)-2,2-ジメチルプロピオニアミド(3.9g, 15.2mmol)のテトラヒドロフラン(39mL)溶液を-78°C冷却し、この反応液にn-ブチルリチウム(2.71M ヘキサン溶液, 14mL, 38mmol)を-78°Cで滴下した。反応液を同温度で25分攪拌後、3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサン(5.34mL, 30.4mmol)のテトラヒドロフラン(8mL)溶液を滴下し、同温度で1時間30分攪

拌した。反応液に−78°Cで水(10mL)を加えて、その後酢酸エチルで抽出した。有機層を5%食塩水で洗浄し、さらに硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し濃縮した。

N-(2-ブロモフェニル)-2,2-ジメチルプロピオニアミド(1g, 3.73mmol)を用いて、さらに上記と同様の操作を行い、得られた粗体をあわせた。

あわせた粗結晶にメタノール(100mL)を加え、加熱攪拌し、水(25mL)を加熱下加えた。混合溶液が溶解した後、室温に冷却し、同温で2時間攪拌した。結晶を濾取して乾燥し、標題化合物4. 1gを白色結晶として得た。

[0149] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (4.5H, s), 1.16–1.22 (1H, m), 1.33 (6H, s), 1.35 (4.5H, s), 1.46–1.52 (1H, m), 1.57 (6H, s), 1.60–1.71 (2H, m), 1.98–2.45 (2H, m), 7.02 (1H, dt, J = 2, 8 Hz), 7.18–7.36 (3H, m), 8.34 (1H, J = 8 Hz), 10.16 (1H, brs).

[0150] 実施例2-C:N-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]-2,2-ジメチルプロピオニアミド

[0151] [化27]



N-[2-(1-ヒドロキシ-3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-2,2-ジメチルプロピオニアミド(6.3g, 19mmol)のトルエン(63mL)溶液に室温でビリジニウムパラトルエンスルホネート(477mg, 1.9mmol)を加え、90°Cで2時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、有機層を水洗後、5%食塩水で洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し濃縮し、標題化合物5. 96gを淡黄色固体として得た。

[0152] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.06 (6H, s), 1.12 (6H, s), 1.28 (9H, s), 1.46 (2H, s), 2.00 (2H, s), 5.52 (1H, s), 7.01–7.06 (2H, m), 7.20–7.24 (1H, m), 7.94 (1H, brs), 8.37 (1H, d, J = 8 Hz).

[0153] 実施例2-D:N-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]-2,2-ジメチルプロピオニアミド

[0154] [化28]

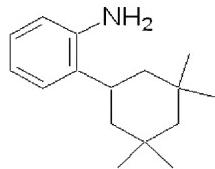


N-[2-(3,3,5,5-tetramethylcyclohexylidene)-2-methylpropionyl]aniline (5.7g, 18.2mmol)のエタノール(102mL)溶液に10%一パラジウムカーボン(含水量50%, 1.19g)を加え、常圧、水素雰囲気下、室温にて3時間攪拌した。反応混合物をセライト濾過後、濃縮し、標題化合物5.74gを淡黄色固体として得た。

[0155] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (6H, s), 1.12 (6H, s), 1.12–1.40 (4H, m), 1.35 (9H, s), 1.48–1.57 (2H, m), 2.99 (1H, tt, J = 3, 12 Hz), 7.12–7.23 (3H, m), 7.24–7.30 (1H, m), 7.70 (1H, dd, J = 2, 8 Hz)

[0156] 実施例2-E:2-(3,3,5,5-tetramethylcyclohexylidene)-2-methylpropionylamine

[0157] [化29]



N-[2-(3,3,5,5-tetramethylcyclohexylidene)-2-methylpropionyl]aniline (330mg, 1.05mmol)のエチレングリコール(6mL)溶液にナトリウムメトキシド(28%, 6.04mL, 31.4mmol)を室温で加え、160°Cで8時間加熱攪拌し、室温で15時間30分攪拌した。反応液を再び160°Cで5時間攪拌した。反応液を室温に冷却してメチル-*t*-ブチルエーテルで希釈したのち、水洗し、5%食塩水で洗浄し、さらに無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し濃縮し、標題化合物243mgを褐色油状物として得た。生成物のプロトンNMRは実施例1-Dの方法で合成した標題化合物のNMRと一致した。

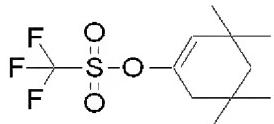
[0158] [実施例3] 1-cyclopropylmethyl-4-[2-(3,3,5,5-tetramethylcyclohexylidene)-2-methylpropionyl]benzene

[0159] [化30]



実施例3-A:トリフルオロメタンスルホン酸 3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニルエステル

[0160] [化31]



窒素雰囲気下で、3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサン(100. 0g, 648. 3mol)を無水テトラヒドロフラン(750mL)に溶解し、外温-70°C以下に冷却し搅拌した。同条件下、当該混合物中に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1Mテトラヒドロフラン溶液、778mL, 778mmol)を30分間かけて滴下し、さらに同条件下で70分間搅拌した。次いで、その反応混合物に、無水テトラヒドロフラン(1L)に溶解したN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(254. 8g, 713mmol)を35分間かけて滴下した。当該混合物を同条件下20分間搅拌後、外温を室温まで徐々に上昇させながら、さらに15時間搅拌した。上記と同一スケールの反応を、同様の反応条件および手順でさらに2回行った。3回分の反応混合物を合わせ、下記の後処理を行った。

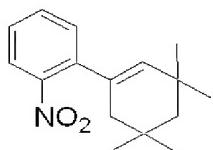
[0161] 合わせた反応混合物に酢酸エチル(1. 5L)を加え、さらに搅拌下、濃塩酸(450mL)の冷水(5L)溶液を加えた。しばらく搅拌後、有機層を分取し、続いてその有機層を飽和食塩水(1. 5L)、飽和炭酸水素ナトリウム水(1. 5L)、飽和食塩水(1. 5L)で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウム(1. 5kg)で搅拌下に30分間乾燥した。乾燥剤を瀝去し、瀝液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で精製し、次いで減圧乾燥し、標題化合物520. 94gを淡黄色油状物として得た。

[0162] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 1.05 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.35 (s, 2H), 2.09 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 2H), 5.51 (t, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H).

[0163] 実施例3-B:1-ニトロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)ベンゼン

[0164] [化32]



トリフルオロメタンスルホン酸 3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニルエステル(160. 0g, 558. 8mmol)、2-ニトロフェニルボロン酸(97. 9g, 586. 8mmol)および1, 2-ジメトキシエタン(920mL)の混合物に、室温攪拌下で、炭酸ナトリウム(118. 5g, 1. 12mol)および純水(230mL)を加えた。次いで当該混合物中に室温下(室温油浴中)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(29. 1g, 25. 1mmol)を加え、続いてフラスコ内を窒素ガスで置換した。この混合物を外温室温(室温油浴中)で4時間30分間攪拌した。

[0165] 上記と同一の反応を、出発原料であるトリフルオロメタンスルホン酸 3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニルエステルの量を170. 0g(593. 7mmol)に変更し、その他の試薬も上記と同様の試薬当量に変更した上で、上記と同様の反応条件および手順でさらに2回反応を行った。3回分の反応混合物を合わせ、下記の後処理を行った。

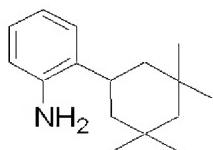
[0166] 合わせた反応混合物に、酢酸エチル(1. 5L)と水(4L)を加え、5分間攪拌した。その混合物からセライトを用いて不溶物を濾去した。得られた濾液をしばらく攪拌した後、有機層を分取し、水層はさらに酢酸エチル(1L)で抽出した。それらを合わせた有機層を無水硫酸マグネシウム(1kg)で攪拌下に20分間乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、次いで減圧乾燥し、標題化合物407. 30gを黄色固体として得た。

[0167] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 1.046 (s, 6H), 1.053 (s, 6H), 1.41 (s, 2H), 2.02 (d, $J= 1.6\text{Hz}$, 2H), 5.37 (t, $J= 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.26 (dd, $J= 7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.33 (ddd, $J= 8.0, 7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd d, $J= 7.6, 7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J= 8.0, 1.2\text{Hz}$, 1H).

[0168] 実施例3-C:2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン

[0169] [化33]



1-ニトロ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)ベンゼン(130. 0g, 501. 3mmol)、10%パラジウムカーボン(13. 0g, 含水)およびエチルアルコール(1820mL)の混合物の入ったフラスコ内を水素ガスで置換し、常圧水素雰囲気下、室温にて78時間攪拌した。上記と同一スケールの反応を、同様の反応条件、手順でさらに2回行った。3回分の反応混合物を合わせ、下記の後処理を行った。

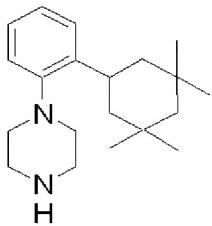
[0170] 合わせた反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(700mL)とヘキサン(200mL)で希釈し、無水硫酸ナトリウム(200g)で攪拌下に20分間乾燥した。乾燥剤をglass microfibre filterを用いて濾去し、濾液を減圧下に濃縮および乾燥し、標題化合物345. 76gを淡褐色油状物として得た。

[0171] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 0.95 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.08–1.36 (m, 4H), 1.59–1.62 (m, 2H), 2.86 (tt, $J= 12.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.63 (brs, 2H), 6.70 (dd, $J= 7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.78 (ddd, $J= 7.6, 7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.02 (ddd, $J= 7.6, 7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.12 (dd, $J= 7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H).

[0172] 実施例3-D:1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン

[0173] [化34]



2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニルアミン(168. 0g, 726. 1mol)と1, 2-ジクロロベンゼン(1200mL)の混合物に、ビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩(155. 5g, 871. 3mmol)を加えた。その混合物を窒素雰囲気下、外温19 0°Cで7時間攪拌した。反応途中、反応容器内に窒素気流を数回流し、発生した塩化水素ガスを除去した。上記と同一スケールの反応を、同様の反応条件および手順でさらに1回行った。2回分の反応混合物を合わせ、下記の後処理を行った。

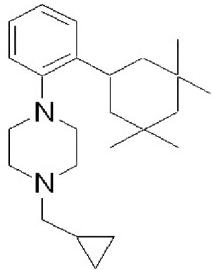
[0174] 室温まで冷却し合わせた反応混合物を酢酸エチル(6L)と水(1L)で希釈した。その混合物を、炭酸カリウム(1. 3kg)と水(5L)の混合物中に攪拌下に加えた。しばらく攪拌し静置した後に、有機層を分取した。水層を再度酢酸エチル(2L)で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水(3L)で洗浄後、無水硫酸ナトリウム(3. 5kg)で乾燥した。乾燥剤を濾去して、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、次いで減圧乾燥し、標題化合物241. 67gを淡桃色固体として得た。

[0175] さらに、これとは別に、上記NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製において、不純物が混入した目的物として、126. 2gの油状物が得られた。その油状物にヘキサン(150mL)を加え、0°Cで2時間攪拌した。生じた析出物を吸引下濾取し、次いで減圧乾燥し、標題化合物42. 74gを淡桃色固体として得た。合計、標題化合物284. 41gを淡桃色固体として得た。

[0176] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)
 δ : 0.93 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.17–1.35 (m, 4H), 1.42–1.46 (m, 2H), 2.84–2.87 (m, 4H), 3.02–3.04 (m, 4H), 3.60 (tt, $J= 12.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.06–7.18(m, 3H), 7.23 (dd, $J= 7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H). NHの1Hは特定できなかつた。

[0177] 実施例3-F:1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン

[0178] [化35]



1-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン(241. 67 g, 804. 3mmol)、酢酸(46. 0mL, 804. 3mmol)およびテトラヒドロフラン(3300 mL)の混合物に、外温室温下に攪拌しながら、シクロプロパンカルバーレデヒド(64. 8 g, 924. 9mmol)とテトラヒドロフラン(200mL)の混合溶液を加えた。10分間攪拌した後、その反応混合物に、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(238. 6g, 1126mm ol)を8分間かけて少しづつ加えた。その混合物を外温室温下に3時間攪拌した。

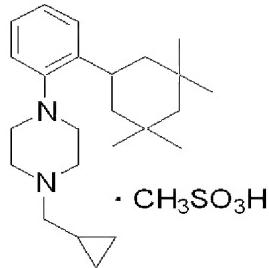
[0179] 反応混合物をヘキサン(2L)と水(1L)にて希釈した。その混合物を、炭酸カリウム(667g)と水(3. 5L)の混合物中に攪拌下に加えた。しばらく攪拌し静置した後に有機層を分取し、その有機層を水(2L)および飽和食塩水(1. 5L)で連続的に洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウム(1. 5kg)で乾燥後、乾燥剤を濾去し、得られた濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、次いで減圧濃縮し油状物を得た。この油状物を酢酸エチル(1L)に再溶解し、glass microfibre filterを通して不溶物を濾去した。得られた濾液を減圧濃縮し、さらに、真空ポンプを用いて外温50°Cで2時間減圧乾燥し、標題化合物280. 7gを結晶として得た。

[0180] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ : 0.12–0.16 (m, 2H), 0.52–0.56 (m, 2H), 0.88–0.96(m, 1H), 0.92 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 1.13–1.34 (m, 4H), 1.41–1.47 (m, 2H), 2.32 (d, $J= 6.4\text{Hz}$, 2H), 2.40–2.98 (br, 4H), 2.94–2.96 (m, 4H), 3.58 (tt, $J = 12.6, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.05–7.18 (m, 3H), 7.22–7.24 (m, 1H).

[0181] 実施例3-G:1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン酸塩

[0182] [化36]



1—シクロプロピルメチル—4—[2—(3, 3, 5, 5—テトラメチルシクロヘキシリ)フェニル]ピペラジン(277. 0g, 781. 2mmol)と2—ブタノン(2493mL)の混合物を、外温81°Cで加熱下搅拌した。ここに、メタンスルホン酸(76. 58g, 796. 8mmol)を3分間かけて滴下し、溶解した。外温81°Cでさらに7分間加熱搅拌した後、外温を徐々に下げ、内温が37°Cになるまで搅拌した。生成した析出物を含む反応懸濁液を、2—ブタノン(100mL)を用いて、別のフラスコに移し替えた。次いで、その懸濁液を外温21°Cで1時間20分かけて減圧濃縮した。さらに、外温40°Cで30分間減圧乾燥し、フラスコ内容物を乾固させ、標題化合物の粗生成物固体を得た。当該粗生成物固体に、酢酸エチル(1662mL)—ヘプタン(1108mL)の混合溶媒を加え、得られた懸濁液を、外温65°Cで1時間搅拌した。次いでこの懸濁液を、外温を徐々に下げながらさらに搅拌し、外温が45°Cとなった後、さらに外温室温下14時間搅拌した。得られた懸濁液を濾過し、析出した固体を濾取した。その固体を酢酸エチル(330mL)—ヘプタン(220mL)の混合溶媒で洗浄し、室温で4時間吸引し通気乾燥した。さらにつこの結晶を、温風乾燥機を用いて70°Cで6時間乾燥し、標題化合物335. 9gを無色(白色)粉末結晶(α 晶)として得た。

[0183] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl₃)

δ : 0.47–0.51 (m, 2H), 0.81–0.85 (m, 2H), 0.94 (s, 6H), 1.10 (s, 6H), 1.15–1.43 (m, 7H), 2.85 (s, 3H), 2.95–3.11 (m, 6H), 3.43 (tt, J= 12.6, 3.0Hz, 1H), 3.52–3.61 (m, 2H), 3.80 (br d, J= 11.2Hz, 2H), 7.13–7.26 (m, 4H), 11.11 (br s, 1H).

[0184] [実施例4]:3—[2—(1—ヒドロキシ—3, 3, 5, 5—テトラメチルシクロヘキシリ)フェニル]1, 1—ジメチルウレア

[0185] [化37]



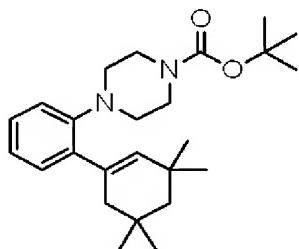
N-(2-ブロモフェニル)-2,2-ジメチルプロピオニアミドの代わりに3-(2-ブロモフェニル)-1,1-ジメチルウレアを用い、実施例2-Bと同様な方法で、標記化合物を得た。

[0186] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (6H, s), 1.12–1.48 (4H, m), 1.28 (6H, s), 1.92–1.98 (2H, m), 2.94 (6H, s), 5.91 (1H, s), 6.89 (1H, t, J = 8 Hz), 7.15 (1H, t, J = 8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8 Hz), 10.01 (1H, s).

[0187] [実施例5]

4-[2-(3,3,5,5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

[0188] [化38]



[実施例5-A] 1-ブロモ-2-(3,3,5,5-テトラメチル-1-シクロヘキ-1-エニル)ベンゼン

[0189] [化39]



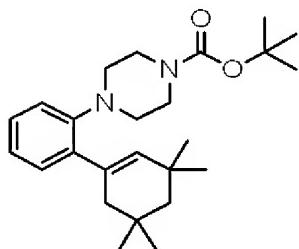
窒素雰囲気下で、2-ブロモフェニルボロン酸 (689mg, 3.43mmol) と 3,3,5,5-テトラメチル-1-シクロヘキセニル トリフルオロメタンスルホネート (655mg, 2

. 29mmol)のトルエン (14mL) 溶液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (79mg, 0. 0686mmol)と2N炭酸ナトリウム水溶液(2. 5mL)を室温で加え、還流下で4時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で水洗し、さらに硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し濃縮した。得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン／酢酸エチル=100／1)で精製し、1-ブロモ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチル-1-シクロヘキ-1-エニル)ベンゼン(390mg, 39%)を無色油状物として得た。

[0190] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.06 (6H, s), 1.07 (6H, s), 1.41 (2H, s), 2.04 (2H, s), 5.39 (1H, s), 7.03-7.33 (3H, m), 7.53 (1H, m).

[0191] [実施例5-B]4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

[0192] [化40]



窒素雰囲気下で、1-ブロモ-2-(3, 3, 5, 5-テトラメチル-1-シクロヘキ-1-エニル)ベンゼン (20mg, 0. 0682mmol), N-*tert*-ブトキシカルボニルピペラジン (19mg, 0. 102mmol), 酢酸パラジウム (2mg, 0. 0068mmol), 2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(17mg, 0. 0273mmol), ナトリウム*tert*-ブトキシド (10mg, 0. 102mmol) のトルエン (0. 25mL) 溶液を100°Cに加熱し4時間攪拌した。反応液全量を薄層クロマトグラフィー (*n*-ヘキサン／酢酸エチル=3／1) で精製することにより、4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル(14mg, 52%)を無色油状物として得た。

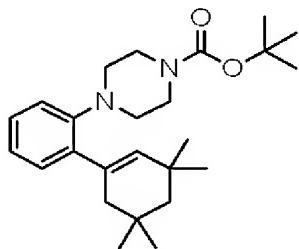
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (6H, s), 1.07 (6H, s), 1.39 (2H, s), 1.49 (9H, s), 2.16 (2H, s), 2.91 (4H, m), 3.51 (4H, m), 5.50 (1H, s), 6.97 (1H, m), 7.00 (1H, m),

7.08 (1H, m), 7.19 (1H, m).

[0193] [実施例6]

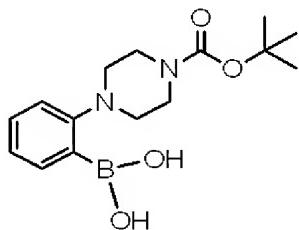
4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

[0194] [化41]



実施例6-A:2-[4-tert-ブキシカルボニル]ピペラジン-1-イル]フェニルボロン酸

[0195] [化42]

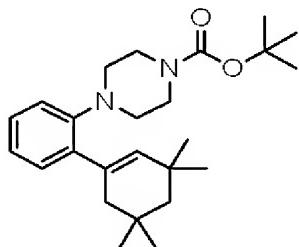


窒素雰囲気下、4-(2-プロモフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(1. 0g, 2. 93mmol)の脱水テトラヒドロフラン(10mL)溶液に、n-ブチルリチウム 1. 6Mヘキサン溶液(2. 11mL, 3. 37mmol)を-70°Cで滴下し同条件下で1時間攪拌した。この反応液に、ボロン酸 トライソプロピルエ斯特尔(0. 88mL, 3. 81mmol)を-70°Cで加え、同温で10分間攪拌した。さらに室温まで昇温し1時間攪拌した後、イソプロピルアルコール(8mL)と飽和塩化アンモニウム水溶液(8mL)をこの反応液に加え、30分間激しく攪拌した。この混合物を減圧濃縮して得られた残渣に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた淡黄色油状物にn-ヘキサン(30mL)を加え、超音波処理して結晶を析出させた。その結晶を濾取して減圧乾燥し、標題化合物715mgを白色結晶として得た。

[0196] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.90–2.96 (4H, m), 3.60–3.67 (4H, m), 7.23–7.27 (2H, m), 7.43–7.48 (1H, m), 7.63 (2H, brs), 7.89–7.92 (1H, m).

[0197] 実施例6－B:4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

[0198] [化43]



窒素雰囲気下、2-[$(4\text{-tert-ブトキシカルボニル})\text{ピペラジン-1-イル}]$ フェニルボロン酸(47.9mg, 0.157mmol)と3, 3, 5, 5-テトラメチル-1-シクロヘキセニル トリフルオロメタンスルホネート(50mg, 0.174mmol)、酢酸パラジウム(1.96 mg, 0.0087mmol), 2-ジシクロヘキシルフオスフィノ-2', 6'-ジエトキシビフェニル(21.4mg, 0.0522mmol), セシウムフルオライド(79.3mg, 0.522mmol)のジメトキシエタン(1mL) および水(100 μL)溶液を50°Cに加熱し4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈しそれを2回水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ過した後、溶媒を留去し得られた黒色残留物をシリカゲルクロマトグラフィー($n\text{-ヘキサン}/\text{酢酸エチル}=9/1$)で精製することにより、4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキサ-1-エニル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(23mg, 37%)を無色油として得た。生成物のNMRは、実施例5で得られた化合物のNMRと一致した。

[0199] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (6H, s), 1.07 (6H, s), 1.39 (2H, s), 1.49 (9H, s), 2.16 (2H, s), 2.91 (4H, m), 3.51 (4H, m), 5.50 (1H, s), 6.97 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.08 (1H, m), 7.19 (1H, m).

[0200] (化合物の評価)

1-シクロプロピルメチル-4-[2-(3, 3, 5, 5-テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン メタンスルホン塩(化合物(B))を、以下の試験例1～4により評価し

、それぞれ良好な活性を示した。

[0201] [試験例1] Jurkat細胞接着系における化合物評価

〈Human fibronectinの96穴プレートへの固相化〉

Human fibronectin (Becton Dickinson Biosciences社製)をphosphate-buffered saline(以下PBSと略す。Sigma社製)で0. 1~0. 01 μ g/mLになるように希釈し、それを50 μ L/ウェルで96穴プレート(Becton Dickinson社製)に添加して、4°Cで1晩静置させた。翌日、プレートから上清を除去し、これに1% bovine serum albumin(以下BSAと略す。Sigma社製)を含むPBSを100 μ L/ウェル添加して、これをCO₂インキュベーター(ヒラサワ社製)内で37°Cにて2時間保温した。

[0202] 〈接着アッセイ〉

上記のプレートから上清を除去し、1mg/mL BSAを含むRPMI-1640(Sigma社製)に懸濁したJurkat細胞を2. 5x10⁵個/ウェルになるよう80 μ L/ウェル添加した。これに直ちに、1mg/mL BSAを含むRPMI-1640で各濃度に希釈した化合物(B)を10 μ L/ウェル添加し、続いて1mg/mL BSAを含むRPMI-1640で調製した100nM phorbol myristate acetate(以下PMAと略す。Sigma社製)を10 μ L/ウェル添加後、プレートを37°Cで45~60分間CO₂インキュベーター内で保温した。プレートから上清を除去し100 μ L/ウェルのRPMI-1640で数回洗浄し、そこへ3. 75 mM p-nitrophenol-N-acetyl- β -D-glucosaminide(Sigma社製)及び0. 25% Triton X-100(Sigma社製)を含む50mM citrate buffer pH 5.0を60 μ L/ウェル添加し、CO₂インキュベーターに入れて37°Cで45分間保温した。保温後、これに5mM EDTAを含む50mM glycine buffer pH10.4を90 μ L/ウェル添加し、EL340 Automated Microplate Reader (BIO-TEK社製)で405nmの吸光度を測定し接着細胞数を求めた。化合物(B)のIC₅₀(PMA刺激によって上昇した接着細胞数を50%に抑制する濃度)は、4. 7 μ Mであった。

[0203] [試験例2] ヒト末梢血好中球接着系における化合物評価

〈ヒト末梢血好中球調製〉

ヘパリンナトリウム(清水製薬社製)が100units入ったプラスチック製遠沈管に、健常人より採血した新鮮血25mLを添加した。そこへ、6% Dextran(Nacalai社製)を含

む生理食塩水(大塚製薬社製)を8mL添加し混和後、45分間室温で静置して赤血球を沈降させた。得られた上清を別のプラスチック製遠沈管に採取し、得られた上清と等容量のPBSを加え、1600rpmで7分間室温にて遠心した。得られた血球画分を4mLのPBSに懸濁し、これを4mLのFicoll PaqueTM PLUS(Amersham Biosciences社製)に重層した。得られた2層液を2000rpmで30分間室温にて遠心した後、上清を取り除き沈降物を10mLのPBSに懸濁し、1200rpmで7分間遠心して上清を取り除いた。得られた沈降物を0.5mLのPBSに再懸濁した後、そこへ蒸留水(大塚製薬社製)を10mL添加し、直ちに3M NaClを含む水溶液を0.5mL加え等張に戻し、これを1200rpmで7分間遠心して、得られた沈降物を1mg/mL BSA含むPBSに再懸濁し、実験使用時まで氷中で保存した。

[0204] <ヒト末梢血好中球の蛍光標識>

得られた好中球を 2×10^7 個/mLになるよう1mg/mL BSA含むPBSに懸濁した。そこへBCECF-AM(Dojin社製)を終濃度 $5 \mu M$ になるよう添加して、37°Cで45分間保温した。その後遠心法により1mg/mL BSA含むPBSで2回洗浄し、 5×10^7 個/mLになるよう1mg/mL BSA含むPBSに再懸濁して使用時まで氷温保存した。

[0205] <HUVEC固相化プレートの作製>

Human umbilical vein endothelial cells(以下HUVECと略す)を、10% fetal calf serum及び $30 \mu g/mL$ endothelial cell growth supplement(Becton Dickinson Bioscience社製)を含むMCDB131培地(クロレラ工業社製)に懸濁した。その懸濁液を 7.5×10^3 個/ウェルでcollagen type 1固相処理済96穴プレート(Iwaki社製)に添加し、CO₂インキュベーター(ヒラサワ社製)で3日間培養した。細胞が密(confluent)になっていることを確認し、上清を捨てプレートをPBSで2回洗浄後、0.1% glutaraldehyde(関東化学社製)を含むPBS 100 μL/ウェルを添加して5分間HUVECを固定化した。上清を捨てプレートをPBSで2回洗浄後、これに100 μL/ウェルのPBSを添加し使用時まで4°Cで保存した。

[0206] <接着アッセイ>

1mg/mLのBSAを含むRPMI-1640培地 6.5mLに、氷中保存していたBCECF-AM標識された 5×10^7 個/mLの好中球懸濁液を0.5mL添加して混和後、HU

VECが固相化されたプレートに80 μ L／ウェルを添加した。これに、ただちに1mg／mL BSAを含むRPMI－1640で各濃度に希釈した化合物溶液10 μ L／ウェルと1mg／mL BSAを含むRPMI－1640で調整した100nM PMAを10 μ L／ウェル添加し、CO₂ インキュベーターで37°C、45分間保温した。プレートから上清を除去し100 μ L／ウェルのRPMI－1640で数回洗浄し、そこへ0. 1% NP－40 (Calbiochem社)を含むPBSを100 μ L／ウェル添加して、ARVO_{TM} SX 1420マルチラベルカウンタ(Wallac社製)で蛍光強度を測定し接着細胞数を求めた。化合物(B)のIC₅₀(PMA刺激によって上昇した接着細胞数を50%に抑制する濃度)は、7. 1 μ Mであった。

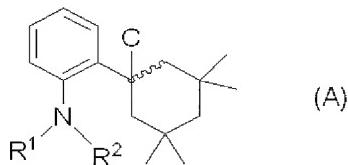
産業上の利用可能性

[0207] [2－(3, 3, 5, 5－テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン化合物は優れた細胞接着抑制作用または細胞浸潤抑制作用を有するが、本発明の化合物は、この[2－(3, 3, 5, 5－テトラメチルシクロヘキシル)フェニル]ピペラジン化合物の有用な製造中間体となり得る。

請求の範囲

[1] 一般式(A)で表される化合物またはその塩。

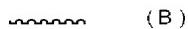
[化1]



{式中、R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素原子またはアミノ基の保護基を意味し、あるいはR¹とR²は一緒になって、置換基を有していてもよいピロール環、置換基を有していてもよいピペリジン環または置換基を有していてもよいピペラジン環を形成してもよく、

次式で表される結合(B)は単結合または二重結合を表し、

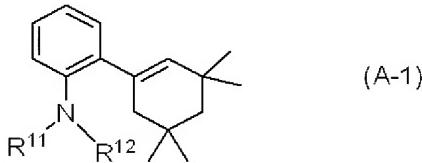
[化2]



Cは、結合(B)が単結合を表す場合には水酸基または水素原子を表し、結合(B)が二重結合を表す場合には存在しない。}

[2] 一般式(A-1)で表される請求項1に記載の化合物またはその塩。

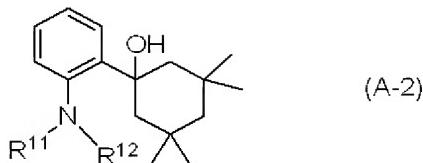
[化3]



{式中、R¹¹およびR¹²はそれぞれ独立して、水素原子またはアミノ基の保護基を意味し、あるいはR¹¹とR¹²は一緒になって、置換基を有していてもよいピロール環または置換基を有していてもよいピペリジン環を形成してもよい。}

[3] 一般式(A-2)で表される請求項1に記載の化合物またはその塩。

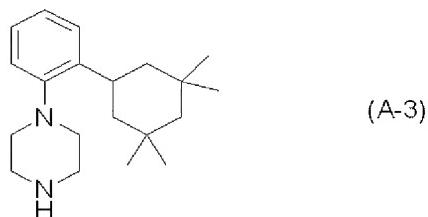
[化4]



{式中、R¹¹およびR¹²はそれぞれ独立して、水素原子またはアミノ基の保護基を意味し、あるいはR¹¹とR¹²は一緒になって、置換基を有していてもよいピロール環または置換基を有していてもよいピペリジン環を形成してもよい。}

[4] 下記式(A-3)で表される請求項1に記載の化合物またはその塩。

[化5]



[5] アミノ基の保護基は、ホルミル基、ピバロイル基、トリフルオロアセチル基、トリクロロアセチル基、アセチル基、フェニルアセチル基、ベンゾイル基、N,N-ジメチルアミノカルボニル基、N-[2-トリメチルシリルエトキシ]メチル基、t-ブロトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルオキシカルボニル基、ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基またはベンジル基である、請求項1～3のいずれかに記載の化合物もしくはその塩。

[6] R²は水素原子である、請求項1または5に記載の化合物もしくはその塩。

[7] R²は水素原子であり、かつR¹は水素原子、ホルミル基またはピバロイル基である、請求項1に記載の化合物もしくはその塩。

[8] R¹²は水素原子である、請求項2、3および5のいずれかに記載の化合物もしくはその塩。

[9] R¹²は水素原子であり、かつR¹¹は水素原子、ホルミル基またはピバロイル基である、請求項2または3に記載の化合物もしくはその塩。

- [10] 請求項1～4のいずれかに記載の化合物と、シュウ酸、フマル酸、パラトルエンスルホン酸またはメタンスルホン酸から選ばれるいづれかの酸との塩。
- [11] 請求項1～4のいずれかに記載の化合物と、メタンスルホン酸との塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/310450

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C211/45(2006.01)i, C07C233/25(2006.01)i, C07C275/32(2006.01)i,
C07D295/02(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C211/00, C07C233/00, C07C275/00, C07D295/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

| | | | |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2006 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2006 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2006 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| P, X | WO 2005/63705 A1 (Eisai Co., Ltd.), 14 July, 2005 (14.07.05), & US 2005/261291 A1 | 1-11 |
| E, X | WO 2006/68058 A1 (Eisai R&D Management Kabushiki Kaisha), 29 June, 2006 (29.06.06), (Family: none) | 1-11 |
| A | FLEMING, Ian et al., Two new oxindole syntheses, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, (1986), (2), pages 349 to 359 | 1-11 |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

| | | |
|--|---|--|
| * Special categories of cited documents: | | |
| "A" | document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "E" | earlier application or patent but published on or after the international filing date | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "L" | document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "O" | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" document member of the same patent family |
| "P" | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search
07 August, 2006 (07.08.06)

Date of mailing of the international search report
15 August, 2006 (15.08.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl. C07C211/45(2006.01)i, C07C233/25(2006.01)i, C07C275/32(2006.01)i, C07D295/02(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl. C07C211/00, C07C233/00, C07C275/00, C07D295/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

| | |
|-------------|------------|
| 日本国実用新案公報 | 1922-1996年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2006年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2006年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2006年 |

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| P, X | WO 2005/63705 A1(エーザイ株式会社)2005.07.14 & US 2005/261291 A1 | 1-11 |
| E, X | WO 2006/68058 A1(エーザイ・アル・アンド・ディー・マネジメント株式会社)2006.06.29 (ファミリーなし) | 1-11 |
| A | FLEMING, Ian et al., Two new oxindole syntheses, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, (1986), (2), p. 349-359 | 1-11 |

□ C欄の続きにも文献が列挙されている。

□ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.08.2006

国際調査報告の発送日

15.08.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

4H 8318

前田 憲彦

電話番号 03-3581-1101 内線 3443